

Aus dem Institut für Neuropathologie,
Klinikum Steglitz

Direktor: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro

**ZUR TOPIK UND PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN
ENTWICKLUNG DER WERNICKE-ENCEPHALOPATHIE
UND DEREN BEDEUTUNG FÜR DIE KLINISCHE
DIAGNOSTIK**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Heinz-Joachim Meencke aus Lübeck-Travemünde

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Neuropathologie,
Klinikum Steglitz

Direktor: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro

ZUR TOPIK UND PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN ENTWICKLUNG DER WERNICKE-ENCEPHALOPATHIE UND DEREN BEDEUTUNG FÜR DIE KLINISCHE DIAGNOSTIK

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von Heinz-Joachim Meencke aus Lübeck-Travemünde

Referent: Prof. Dr. Hartmut Schneider

Korreferent: Prof. Dr. Dr. R. Wüllenweber



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 31. 8. 1976

Meinen Eltern

Inhalt

1.	Einleitung	2
2.	Material und Methode	3
3.	Klinische Befunde	5
4.	Makroskopische Befunde	10
5.	Mikroskopische Befunde	13
5.1.	Topographie	13
5.2.	Histopathologie	19
6.	Diskussion	23
6.1.	Zum Problem der verschiedenen Typen der Bewußtseinsstörung	23
6.2.	Zum Problem der Fehldiagnose	25
6.3.	Verteilung der Läsionen	27
6.4.	Histopathologie	35
7.	Zusammenfassung	40
	Bildanhang	42
	Tabellenanhang	57
	Verzeichnis der bearbeiteten Fälle	65
	Literaturverzeichnis	66

1. Einleitung

In seinem "Lehrbuch der Gehirnkrankheiten" von 1881 beschreibt Wernicke drei Fälle einer "acuten hämorrhagischen Poliencephalitis superior". Zwei seiner Kranken sind chronische Alkoholiker, der erste Fall tritt nach einer Schwefelsäureverätzung auf. Die Symptome der Erkrankung faßt er zur "klassischen Trias" mit Augenmuskellähmungen, Ataxie und Störungen des Bewußtseins zusammen. Enge Verbindung zu dieser Erkrankung hat die Korsakoff - Psychose, worauf schon Korsakoff (1890) und Bonhoeffer (1901) hinweisen.

Bonhoeffer (1899) bestreitet als erster die entzündliche Natur der Erkrankung. Bodechtel und Gagel (1931) schlagen die Bezeichnung "Pseudo-Encephalitis", Ohkuma (1930) "Polioencephalosis superior" vor. Heute wird weitgehend die pathogenetisch neutrale Bezeichnung Wernicke-Encephalopathie verwandt.

Entgegen der lange gehegten Vorstellung, daß es sich bei der Wernicke-Encephalopathie um eine Erkrankung durch direkte Alkoholwirkung handelt, steht heute der Thiaminmangel (Vitamin B 1) als pathogenetischer Angelpunkt fest. Der chronische Alkoholabusus kann durch entzündliche gastrointestinale Veränderungen und konsekutive mangelhafte Ernährung ein auslösender Faktor für den Thiaminmangel sein. Als weitere Ursachen kommen primäre gastrointestinale Erkrankungen und schwere konsumierende Erkrankungen in Frage. Der menschlichen Wer-

nicke-Encephalopathie ähnliche Veränderungen findet man beim experimentell ausgelösten Thiaminmangel des Tieres (Alexander (1940), Seidler et al. (1971)) und bei einer frühinfantilen Encephalopathie (Leigh (1951), Jellinger und Seitelberger (1970)). In einer großen klinisch-experimentellen Studie konnten Victor und Adams (1961) die nicht alkoholbedingte Natur der Wernicke-Encephalopathie zeigen.

Thiamin wirkt als Coenzym bei der oxydativen Decarboxylierung des Pyruvat und der Alpha-Keto-Glutarsäure, und bei der Transketolase-Reaktion, der direkten Glukoseoxydation im Pentosephosphatshunt (Karlson (1967)). In jüngster Zeit wird eine nicht-coenzymatische Wirkung des Thiamins bei der Erregungsleitung festgestellt (Itokawa et al. (1970)).

2. Material und Methode

Es werden 20 Fälle von Wernicke-Encephalopathie aus den Jahren 1970 bis 1974, die im Institut für Neuropathologie des Klinikum Steglitz pathologisch-anatomisch diagnostiziert waren, untersucht. Das vorhandene formalinfixierte Material wird in Celloidin und Paraffin eingebettet und nachgeschnitten. Es werden mehrere Frontalschnitte im vorderen Thalamus, im Bereich der Corpora mammillaria und im hinteren Thalamus gelegt. Vom Mittelhirn (Coll.sup.) bis C 1 werden Stufenschnitte angefertigt. Das Kleinhirn wird horizontal zerlegt. (vergl. Abbildung 1). Folgende Färbungen liegen vor: Hämatoxilin-Eosin Färbung, Nissl-Färbung,

Abbildung 1
Schnittverteilung
im Hirnstamm

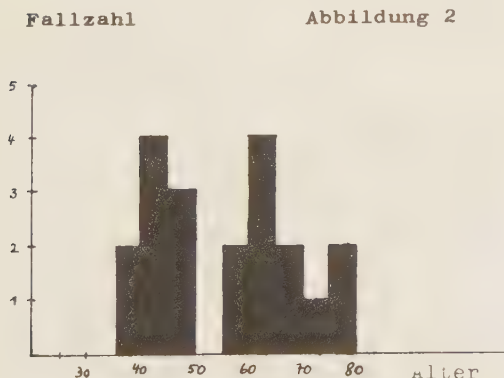


Markscheidenfärbung nach Heidenhain-Wölcke, van Gieson Färbung. Einige Präparate liegen als Imprägnationen nach Cajal vor.

Zur Bestimmung der Topographie der Kerne des Hirnstammes wird der Atlas von J. Olzowski und D. Baxter (1954) benutzt. Die Bezeichnung der Kerne von Thalamus und Hypothalamus erfolgt nach der Nomenklatur von Warwick und Williams (1973). Die klinischen Befunde werden retrospektiv zusammengestellt.

3. Klinische Befunde

Unter den untersuchten Fällen sind 12 Männer und 8 Frauen. Die Altersverteilung zeigt folgende Abbildung Nr.2.



Von 19 überprüfbaren Fällen sind 15 chronische Alkoholiker (9 m, 6 w). In vier Fällen kann kein chronischer Alkoholismus festgestellt werden. Die Diagnosen in diesen Fällen lauten:

- Fall 8 Riesenulkus mit gedeckter Perforation und Pankreaspenetration, erosive Gastritis, schwere Kachexie.
- Fall 11 Ileus bei Zustand nach abdominaler Totalexstirpation des Uterus bei Adenofibrom des Ovars.
- Fall 15 Eitrige Peritonitis nach stumpfem Bauchtrauma mit Mesenterialwurzelriß, Platzbauch, Niereninsuffizienz.
- Fall 20 Antrumcarzinom mit Lymphknotenmetastasen, Magenteilresektion, Kachexie.

Bei den drei Fällen mit chronischem Alkoholismus und konsumierender Erkrankung wurden zusätzlich folgende Diagnosen gestellt:

- Fall 7 Morbus Hodgkin
- Fall 13 paralytischer Ileus mit Colonperforation.
- Fall 16 Sarkomatose

Zwei chronische Alkoholiker litten unter epileptischen Anfällen:

- Fall 1 genuine Grand-Mal-Epilepsie
- Fall 13 Alkoholentzugsepilepsie (1. Anfall 1 Jahr vor dem Tode)

Nur bei 10 von 15 chronischen Alkoholikern wird in der klinischen Diagnose auf den Alkoholismus eingegangen. Folgende klinische Diagnosen werden gestellt 19 Fälle):

Chron. Alkoholismus	8
Delirium Tremens	2
Korsakoff-Syndrom	3
Wernicke-Encephalopathie	1
Verdacht auf Wernicke-E.	1.

Es wird also nur in 5 Fällen eine klinische Diagnose oder Differentialdiagnose gestellt, die mit der pathologisch-anatomischen Diagnose in Beziehung gesetzt werden kann. Alle vier Nichtalkoholiker werden fehldiagnostiziert.

Bei den 14 "Fehldiagnosen" liegen klinisch die aus Tabellen 1 und 2 ersichtlichen Hinweise auf die pathologisch-anatomisch festgestellt Erkrankung vor.

Tab. 1 Häufigkeit richtungsweisender Symptome bei 14 "Fehldiagnosen"

	Fallzahl
Bewußtseinsstörungen	10
Nystagmus	3
Blicklähmung	1
Augenmuskelparese	2
Ataxie	1
Kreislaufhypotonie	4
Hypothermie	1
muskuläre Hypotonie	1

Tab. 2 Zahl der Fälle mit Kombination mehrerer Symptome

	Fallzahl
Bewußtseinsstörung und	
Augensymptomatik	6
Ataxie	1
alle 3 Symptome	0

Wie aus den Tabellen ersichtlich, gehen Augensymptomatik und Ataxie immer mit Bewußtseinsstörung einher. Bei den hier untersuchten Fällen mit "Fehldiagnose" treten die drei klassischen Symptome in keinem Fall gemeinsam auf. Man muß aber be-

rücksichtigen, daß in vielen Fällen die Ataxie nicht überprüft wurde oder nicht überprüfbar war.

In den drei Fällen mit Korsakoff-Syndrom liegen die aus Tabelle 3 ersichtlichen Symptome vor. Wie ersichtlich, können alle drei klassischen Symptome in einem Fall angetroffen werden.

Bei der diagnostizierten Wernicke-Encephalopathie werden Bewußtseinsstörung, Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus und Kreislaufhypotonie, bei dem Wernicke-Encephalopathie - Verdacht Bewußtseinsstörung und Augensymptomatik beobachtet.

Tab. 3 Häufigkeit richtungsweisender Symptome bei 3 Korsakoff-Syndromen

	Fallzahl
Bewußtseinsstörung	3
Augensymptomatik	1
Ataxie	2
alle 3 Symptome	1
Hypothermie	1

In Tabelle 4 folgt eine Aufstellung über die klinische Wertung der Bewußtseinsstörung bei den "Fehldiagnosen".

Tab. 4 Klinische Wertung der Bewußtseinsstörung bei den "Fehldiagnosen".

	Fallzahl
psych. Befund ignoriert	3
Delirium Tremens	1
unklare Bewußtlosigkeit	2
Coma hepaticum	2
Stammhirninsult	1
Aphasie	1

(Fortsetzung)

	Fallzahl
protrahierter Schock	1
übriges	2

Vier Patienten waren mehr als einmal wegen spezifischer Komplikationen des chronischen Alkoholismus in klinischer Behandlung. 10 Patienten wurden intensivmedizinisch versorgt (Beatmung, Dialyse, Reanimation usw.). Nur vier Patienten erhielten Vitamin B₁ (Thiamin); drei Patienten, bei denen die richtige Diagnose gestellt wurde, davon nur einer in ausreichender Dosierung - der Verdacht auf Wernicke-Encephalopathie.

Die durchschnittliche Dauer der hier diskutierten Erkrankung wird in Tabelle 5 aufgeführt.

Tab. 5 Durchschnittliche Dauer der Erkrankung

	Fallzahl
bis 1 Woche	6
2 Wochen	1
3 Wochen	2
1 Monat	5
über 1 Monat	4

(2 Fälle ohne Angabe)

10 von 19 Patienten waren marantisch.

Bei 17 Fällen (2 ohne Sektion, 1 ohne Angabe) wurden folgende Lebererkrankungen festgestellt:

Leberzirrhose	4
Leberfibrose	1
Leberverfettung	4.

Die anatomisch festgestellten Todesursachen, unter Ausschluß des Gehirnbefundes, zeigt Tabelle 6.

Neuropathologisch wird in allen Fällen bei der Routinebearbeitung eine Wernicke - Encephalopathie diagnostiziert.

Tabelle 7 gibt noch einmal eine Zusammenfassung wichtiger klinischer Daten.

Tab. 6 Pathologisch-anatomische Todesursachen ohne Gehirnbefund

	Fallzahl
Herzversagen	11
bei	
Pneumonie	5
Lungenödem	1
Kachexie	1
Sepsis	3
ohne Angaben	2
Bronchopneumonie	2
Lungenarterienembolie	2
Leberinsuffizienz (!)	1

4. Makroskopische Befunde

Bei der makroskopischen Beurteilung der Wernicke-Encephalopathie treten immer wieder in wechselnder Verteilung 4 Läsionstypen auf. Man beobachtet eine Vermehrung der Gefäßzeichnung, punktförmige Blutungen, Atrophie und graubraune Verfärbungen mit teilweise glasigen oder körnigen Konsistenzveränderungen. (Abb. 4 bis 13)

Makroskopisch am häufigsten verändert sind die Corpora mamillaria. Von den hier untersuchten 20 Fällen haben 16 Fälle Ver-

Tabelle 7 b : Zusammenfassung klinischer Daten (Fortsetzg.)

all	Diagnosen	alkohol- abus	dauer d. erkrankung	Häufigkeit	Intensiv med. u.	Vitam.B1	konsum. Erkrankung
11	U	nein	1 Mo	-	ja	-	3)
12	CA	chron	1 Pg	-	ja	-	
13	CA U	chron	5 Tg	öfter	-	-	4)
14	U	chron	6 Tg	2	ja	-	-
15	U	nein	1 Mo	-	ja	-	5)
16	KS CA U	chron	1 Mo	-	-	-	6)
17	-	-	-	-	-	-	-
18	U	chron	16 Tg	-	-	-	-
19	DT KS	chron	3 Mo	2	ja	ja	-
20	U	nein	1 Mo	-	-	-	7)

Erklärungen:

CA chronischer Alkoholismus
 DT Delirium tremens
 WE Wernicke-Encephalopathie
 WEV WE-Verdacht
 KS Korsakoff-Syndrom
 U übrige Diagnosen

1) M.Hodgkin

2) ausgedehntes ulcus duodeni
 3) Ileus
 4) Colonperforation, ileus
 5) stumpfes Bauchtrauma, Peritonitis
 6) Sarkom
 7) Antrumcarcinom

Änderungen in diesem Gebiet, wobei nur Atrophie und Verfärbung angetroffen werden. Nie sieht man hier eine Vermehrung der Gefäßzeichnung oder frische Blutungen.

In der Wand des 3. Ventrikels dagegen sind in 50 % der Fälle alle 4 Läsionstypen bemerkbar; in keinem Fall aber alle 4 Veränderungen gleichzeitig.

Das periaquäduktale Grau ist ebenfalls zu etwa 50 % makroskopisch verändert.

In einem Viertel der Fälle treten makroskopisch Veränderungen am Boden des 4. Ventrikels auf.

Je zweimal finden sich Auffälligkeiten in der Großhirn- und Kleinhirnrinde.

An unspezifischen Befunden sieht man in 11 Fällen Zeichen des Hirndrucks, in 12 Fällen Trübung der Arachnoidea.

Tabelle 8 gibt eine Zusammenfassung der makroskopischen Befunde.

5. Mikroskopische Befunde

5.1. Topographie

Die Verteilung von Läsionen bei der Wernicke-Encephalopathie ist ausgedehnter als allgemein angenommen wird und geht über den makroskopischen Befund hinaus. Bei der vorliegenden Untersuchung werden, mit Ausnahme des Marklagers des Endhirns, in allen Regionen Veränderungen festgestellt. Doch läßt sich aufgrund der Häufigkeit des Befalls ein ganz bestimmtes

Tabelle 8 b : Makroskopische Veränderungen bei 20 Fällen (Fortsetzung)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Colliculus superior				x																
Colliculus inferior				x														x		
Fornix	x									x								x		
Periaquädukt, Grau	x	x	x	x				x	x	x	x		x							
Boden d. 4. Ventrikel				x				x		x	x				x					
Kleinhirnrinde																				
Atrophie											x				x					
Großhirnrinde		x																x		
Stammganglien																				
Gefäßzeichnung										x										

x positiver Befund

Verteilungsmuster herauskristallisieren. (vergl. Abbildung 3). Außerdem wird man bei der histopathologischen Differenzierung die Frage der Spezifität der Veränderung klären müssen.

Unzweifelhaft liegt der Schwerpunkt der Veränderungen im Hirnstamm, mit Thalamus, Hypothalamus, Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata. Die einzelnen Befunde sind in Tabellen im Anhang aufgeführt, die am häufigsten befallenen Gebiete sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Tabelle 9 Topographische Verteilung der
Läsionen

Hypothalamus

periventrikuläre Zone	17 (20)
Corp. mammillaria (med.)	18 (18)

Thalamus

mediale Gruppe	10 (20)
Kerne der Mittellinie	14 (20)

Mesencephalon

Griseum centr. mesenceph.	16 (16)
Nucl. centralis sup.	10 (16)
Nucl. supratrochlearis	9 (16)
Nucl. colliculi inferioris	13 (16)
Fasc. longitudinalis med.	7 (20)
Strat. gliosum subependymale	10 (20)

Pons

Nucl. vestibularis med.	14 (16)
Griseum centr. pontis	16 (18)
Nucl. locus coeruleus	9 (17)

Medulla oblongata

Nucl. dorsalis mot. vagi	11 (13)
Nuc. tractus solitarius	8 (14)
Nucl. præpositus hypoglossi	10 (16)
Nucl. interpositus	6 (10)

Abbildung 3

Verteilungsmuster der hauptsächlichsten
Läsionen der Wernicke-Encephalopathie



Thalamus

Kerne der Mittellinie
mediale Gruppe

Hypothalamus

periventriculäre Zone

Corpora mammillaria



Mesencephalon

Griseum centrale mes.

Nucl. colliculus inferior

Nucl. centralis superior



Pons

Nucl. vestibularis med.

Griseum centrale pontis

Nucl. locus coeruleus



Medulla oblongata

Nucl. dors. motorius n. vagi

Nucl. tract. solitarius

Nucl. praepositus

hypoglossi

(1. Zahl entspricht Anzahl der betroffenen Fälle, die Zahl in Klammern entspricht den überprüften Fällen)

Die Kerne des Endhirns und des Kleinhirns sind äußerst selten betroffen, Kleinhirn- und Großhirnrinde etwas häufiger.

Im Zwischenhirn ist ganz regelmäßig der mediale Kern der Corpora mammillaria befallen, fast ebenso regelmäßig die periventriculäre Zone des Hypothalamus.

Im Thalamus dominieren die Veränderungen in den Kernen der Mittellinie und der medialen Kerngruppe.

Das zentrale Grau des Mittelhirns ist so regelmäßig verändert wie die Corpora mammillaria. Auch die unteren vier Hügel sind sehr häufig betroffen.

Auffallend ist die häufige Beteiligung des Fasciculus longitudinalis medialis.

In der Brücke überwiegen die Veränderungen im zentralen Grau und medialen Vestibulariskern.

Der dorsale motorische Vaguskern der Medulla oblongata ist sehr regelmäßig verändert.

Typisch ist der relativ symmetrische Befall in den einzelnen Abschnitten.

Außerdem fällt auf, daß liquornaehe Bereiche häufiger befallen sind als weiter entfernt liegende.

5.2. Histopathologie

Der Versuch, ein bestimmtes Schädigungsmuster als das Wernicke Gewebssyndrom darzustellen, hat etwas willkürliches an sich. Man muß davon ausgehen, daß in jedem untersuchten Fall verschiedene Stadien der Erkrankung vorgefunden werden, daß die beteiligten Elemente des Zentralnervensystems in den verschiedenen Stadien unterschiedliche Reaktionsweisen zeigen und man somit ein ziemlich buntes Bild an Veränderungen der "reagierenden" Strukturen erhält.

Fast alle Elemente des Gewebes sind an den pathologischen Veränderungen beteiligt.

Einzelveränderungen

Das Neuropil ist, besonders in der frühen Erkrankungsphase, ödematös aufgelockert. Soweit es sich lichtmikroskopisch beurteilen läßt, handelt es sich um ein Ödem der Markscheide. Diese ödematöse Auflockerung läuft in eine Nekrose, dann auch der übrigen Elemente, aus.

Die Oligodendroglia erscheint bei der lichtmikroskopischen Beurteilung relativ unberührt.

Mikroglia erscheint im Frühstadium als Stäbchenglia, (Abb. 15) im Übergang vom akuten zum subakuten Stadium als polymorphe Makrophagen.

Die Astroglia zeigt Kernvolumenzunahme, Hervortreten des Cytoplasmas und Zellzahlzunahme bis zur Gliarosenbildung.

Es gibt Phasen, in der die Astroglia fast vollständig verschwunden ist. (Abb. 14 und 22).

Durch Endothelschwellung und Proliferation von Gefäßwandzellen treten die Kapillaren hervor (Abb. 16). In einigen Bezirken hat man den Eindruck, daß es zu einer echten Proliferation von Gefäßen gekommen ist (Abb. 17). In späten Erkrankungsphasen sind Gefäße weniger auffällig.

In über 50 % ist es zu perikapillären, in der Mehrzahl reaktionslosen Blutungen gekommen (Abb. 18).

An den Nervenzellen findet man verschiedene Typen pathologischer Veränderungen. Am häufigsten sieht man Zellen mit Anschwellung des Perikaryon, bei denen man die Fortsätze gut verfolgen kann. Dieses Bild könnte man als "akute Schwellung" (Nissl) deuten. In anderen Fällen sieht man abgerundete Zellen, die mehr der "ischämischen" Zellnekrose entsprechen würden. In zwei Fällen zeigen sich geblähte Nervenzellen mit Kernverlagerung und zentraler Chromatinverarmung, die dem Bild der primären Reizung entsprechen.

Die oft beobachtete starke Nervenzellschrumpfung könnte auch artefiziell bedingt sein.

Auffällig ist, daß guterhaltene Nervenzellen in Abschnitten fast völliger Entmarkung liegen.

Gewebssyndrome in verschiedenen Stadien

Bemerkenswert, wie schon oben erwähnt, ist das Nebeneinander verschiedener Stadien der pathologischen Entwicklung in einem Fall.

Am weitesten fortgeschritten scheint in allen Fällen das Corpus mamillare. In den klinisch einige Tage bis 3 Wochen dauernden Fällen findet man in den Corpora mamillaria starke Gefäßprominenz, vorwiegend durch Gefäßwandproliferation, massive Makrophagenproliferation, quantitativ stark reduzierte Astroglia, teilweise guterhaltene Nervenzellen, aber auch Zeichen regressiver Veränderungen und beginnenden Markscheidenzerfall. Das alles entspräche dem Gewebssyndrom im subakuten Stadium. (Abb. 19, 20, 21, 22, 23).

Die Veränderungen zum gleichen Zeitpunkt im Thalamus oder Mittelhirn sehen ganz anders aus: ödematöse Auflockerung des Neuropils, geringe beginnende Gefäßprominenz, frische reaktionslose perikapilläre Blutungen, leichte Astrogliaproliferation, teilweise Gliarasenbildung, Neurone guterhalten, aber auch schon regressiv verändert (Abb. 24, 25). Hiermit hat man die lichtmikroskopisch faßbare Frühform des Gewebssyndroms beschrieben.

Bei den klinisch mehrere Monate dauernden Fällen sind in den Corpora mamillaria die auffälligen Gefäße nicht mehr zu sehen, Makrophagen liegen als Fettkörnchenzellen vor. Die Astroglia ist proliferiert, die Neurone sind regressiv verändert, Mark-

scheiden lassen sich kaum noch darstellen. (Abb. 26, 27). Dies entspricht dem chronischen Stadium.

Die Astroglia scheint also im Beginn bei Üdembildung Proliferationsneigung zu zeigen, in späteren Stadien selbst der Nekrose anheimzufallen und dann zur Defektdeckung wieder zu proliferieren (Abb. 28).

Die Nervenzellen haben mehrere Reaktionsmöglichkeiten. In relativ frühen Stadien (Thalamus, Hypothalamus, Colliculus inferior) zeigen sich schon regressive Veränderungen (Abb. 25), in späteren Stadien dagegen findet man besonders im Corpus mammillare noch guterhaltene Nervenzellen (Abb. 20).

Völlig aus dem Rahmen fällt die Ballonierung der Nervenzellen in 2 Fällen früher Erkrankungsphase, die man als progressive Veränderung deuten könnte. In beiden Fällen ist die Astroglia untergegangen (Abb. 22 und 23).

Besonderheiten in einigen Regionen

In der Kleinhirnrinde kommt es in 6 Fällen (von 14 überprüften) zu Nekrosen der Körnerschicht, Purkinjezelluntergang und Bergmanngliawucherung (Abb. 33).

In der Großhirnrinde werden regressive Nervenzellveränderungen mit vorwiegender Abrundung der Perikarya, Stäbchenproliferation, perikapilläre Blutungen, Astrogliaproliferation mit Kernvolumenzunahme, stärkerer Cytoplasmakontrastierung und Gliarosenbildung beobachtet (Abb. 31, 32).

Diese Veränderungen liegen in 7 Fällen in den drei verschiedenen Stadien vor.

In 2 Fällen findet sich zusätzlich eine zentrale pontine Myelinolyse (Abb. 34).

Es gibt keinen Unterschied im histopathologischen Erscheinungsbild zwischen Fällen mit chronischem Alkoholismus und Fällen ohne Alkoholabusus oder zusätzlicher konsumierender Erkrankung.

6. Diskussion

6.1. Zum Problem der verschiedenen Typen der Bewußtseinsstörungen

Korsakoff (1890) ordnet wohl als erster die Symptome der psychischen Störung bei chronischem Alkoholismus in drei Gruppen. Er grenzt die psychischen Symptome des Delirium Tremens, der Wernicke-Encephalopathie und der nach ihm selbst benannten Psychose als verschiedene Stadien einer Erkrankung voneinander ab. Bonhoeffer (1899) weist auf "Korsakoff-Symptomenkomplex" und "stuporöse Demenz" (Wernicke-Encephalopathie) als, wie er es nennt, "Übergangsbilder" des akut einsetzenden Delirium Tremens hin und konstatiert eine gemeinsame pathologisch-anatomische Grundlage. Ohkuma (1930) nimmt ebenfalls eine gemeinsame pathologisch-anatomische Basis an und äußert die Ansicht, daß die verschiedenen klinischen Manifestationen bei chronischem Alkoholismus auf die Akuität und Intensität des Prozesses zurückgeführt werden können. Victor und Adams (1961) sprechen von der Wernicke-Erkrankung, die mit verschiedenen Bewußtseinsstörungen

einhergehen kann, dem Delirium Tremens, dem apathisch-indifferenten Zustand (Wernicke-Encephalopathie) und der Korsakoff-Psychose. Sie zeigen, daß das Delirium Tremens eine Überlagerung des psychischen Zustandes bei Wernicke-Erkrankung und Korsakoff-Psychose ist und sehen als Basis für die Entwicklung dieser Zustände die gleichen zugrundeliegenden pathologisch-anatomischen Veränderungen an. Cravioto (1961) ist vorsichtiger und wertet zum Beispiel die hinzukommende Konfabulation eher als einzelnes Symptom, denn als ein Teil eines Syndroms, er spricht also nicht gleich von Korsakoff-Psychose. Victor, Adams und Collins (1971) bestätigen später dann noch einmal anhand eines großen Untersuchungsmaterials die These von der gemeinsamen pathologisch-anatomischen Grundlage der beiden Syndrome und vermuten aufgrund des häufigeren Befalls des dorsomedialen Kerns des Thalamus bei Korsakoff-Psychose im Gegensatz zu Ohkuma einen topographischen Faktor bei der Ausprägung des klinischen Bildes. Arbeiten zur kausalen Pathogenese lassen diese alleinige Korrelation von Topographie der pathologischen Veränderungen und klinischem Bild zweifelhaft erscheinen. Ich gehe später darauf ein.

Die in meiner Arbeit untersuchten Fälle mit Delirium Tremens, Wernicke-Encephalopathie und Korsakoff-Psychose zeigen ein relativ einheitliches Bild der pathologisch-anatomischen Veränderungen. Bei den drei als Korsakoff-Psychose diagnostizierten Fällen zeigen sich histopathologisch die oben beschriebenen Zeichen des chronischen Verlaufes.

6.2. Zum Problem der Fehldiagnose

Bei den hier vorgestellten Fällen lag nur einmal die klassische Symptomentrias (Bewußtseinsstörung, Augensymptomatik, Ataxie) der Wernicke-Encephalopathie vor. Dieser Fall wurde als Korsakoff-Psychose diagnostiziert. Die erkannte Wernicke-Encephalopathie und der "Verdachts-Fall" zeigen nur eins bzw. zwei der klassischen Symptome. Die 14 "fehldiagnostizierten" Fälle weisen immerhin siebenmal zwei und dreimal eins der klassischen Symptome auf; in allen 10 überhaupt symptomatischen Fällen Bewußtseinsstörungen. Angesichts dieser Zahlen stellt sich die Frage nach der klinischen Diagnostizierbarkeit der Wernicke-Encephalopathie.

Riggs und Boles (1944) messen der klassischen Symptomentrias nur geringen Wert für die Diagnosestellung bei. Von ihren 42 Fällen, bei denen post mortem eine Wernicke-Encephalopathie festgestellt wurde, wies keiner die Trias auf. Obwohl sie die Möglichkeit einräumen, daß in einigen Fällen Befunde übersehen oder wegen anderer schwerwiegender Grunderkrankungen mißinterpretiert wurden, sind sie der Meinung, daß die endgültige Diagnose erst durch den Pathologen gestellt werden kann.

Cravioto (1961) vertritt die gleiche Auffassung. Nur bei 4 von 40 von ihm untersuchten Fällen lag die klassische Trias vor.

Victor, Adams und Collins (1961) vertreten die gegenteilige Meinung und können das an ihrem Material belegen. Sie gehen nicht von der Symptomentrias aus, können aber zeigen, daß von ihren 50 untersuchten Fällen 46 klinisch richtig diagnostiziert waren; in den nicht erkannten Fällen war eine neurologische Untersuchung nicht möglich. Sie sehen aber in der Flüchtigkeit der Ophtalmoplegie und dem Typ der Ataxie als Gangataxie die Möglichkeit der Fehldiagnose gegeben. Auch in ihrer Monographie von 1971 vertreten Victor, Adams und Collins angesichts von 245 Patienten den Standpunkt der guten klinischen Diagnostizierbarkeit der Erkrankung.

Ich bin der Meinung, auch aufgrund der aus meiner Arbeit ersichtlichen Zahlen, daß man nicht streng auf die klassische Symptomentrias sehen sollte, sondern die Diagnosegroßzügiger stellen muß. Bei bekanntem chronischem Alkoholismus und vorliegender Bewußtseinsstörung - wobei man an die drei möglichen Erscheinungsformen denken muß - muß man mindestens den Verdacht einer Wernicke-Encephalopathie stellen. Bei fehlendem chronischen Alkoholismus bekommt man richtungsweisen- de Hinweise aus der Feststellung der Ernährungssituation und Grunderkrankung des Patienten. Sicher ist auch die Beobachtung der "Nebenbefunde" wie Kreislaufhypotonie, Störung des Schlaf-Wach-Rythmus und Temperaturregulationsstörung nicht unwichtig (Koeppen et al., 1969). Bei Vorliegen mehrerer typischer Symptome kann man die Diagnose sicher stellen.

Trotz der Gefahr anaphylaktischer Reaktionen (Blum et al. (1974)), sollte möglichst früh (auch bei Verdacht) und ausreichend (!) (ung. 100 mg Thiamin i.v.) therapeutisch eingegriffen werden. Victor, Adams und Collins (1971) berichten nur noch von einer Sterblichkeit von 17 % im akuten Stadium bei rechtzeitiger Therapie.

6.3. Verteilung der Läsionen

Die Frage nach der Verteilung der Veränderung ist unter zwei Gesichtspunkten interessant:

1. Untersuchung gemeinsamer Merkmale der betroffenen Gebiete und damit ein Beitrag zur Klärung der Pathogenese
2. Möglichkeit der Korrelation von Topographie der Läsion und Klinik.

zu 1.

In Tabelle 10 und 11 habe ich die Verteilung und Häufigkeit der wichtigsten makroskopisch und mikroskopisch erkennbaren Veränderungen aus Arbeiten mit quantifizierbarem Material meinen Ergebnissen gegenübergestellt. Im allgemeinen stimmen meine Befunde mit denen der Literatur, auch der nicht in der Tabelle aufgeführten, überein (Gudden 1896, Gamper 1928, Spatz 1929, Kant 1933, Bender und Schilder 1933, Neubürger 1931, Girard 1956, Pentsehew 1958).

Die Corpora mammillaria sind zu 70 - 80 % makroskopisch und zu fast 100 % mikroskopisch verändert. Wie Campbell und Biggart schon 1939 erwähnten, ist die Untersu-

Tabelle 10

Gegenüberstellung der Häufigkeit makroskopischer Veränderungen in verschiedenen Arbeiten

	1)	2)	3)	4)	5)	6)
Cerebral Cortex	o.A.		28/0		o.A.	20/2
Basalganglien	12/3		28/0		o.A.	20/1
3. Ventrikel ↑	o.A.		o.A.		62/12	20/6
Corp. mamm.	12/9		28/14		62/46	20/16
Thalamus	12/6		28/0		62/15	20/9
Hypothalamus >						
Fornix	12/2		o.A.		62/3	20/3
Periaquae. gr. Subst.	12/5		28/2		62/8	20/9
Coll. superior	12/2		28/0		62/1	20/1
Coll. inferior	12/8				62/3	20/2
Boden d. 4. Ventrikels	12/1		28/2		62/9	20/5
Kleinhirnrinde	12/2		28/0		28/10	20/1

Legende Tab. 11

Tabelle 11

Gegenüberstellung der Häufigkeit mikroskopischer Veränderungen in verschiedenen Arbeiten

	1)	2)	3)	4)	5)	6)
Cerebral Cortex	o.A.	28/11	26/14	o.A.	51/29	20/6
Basalganglien	12/3	28/2	26/14	o.A.	o.A.	20/5
Kleinhirnrinde	12/2	29/3	10/5	o.A.	27/15	14/6
Nucl. dentatus	o.A.	o.A.	o.A.	15/1	o.A.	14/3
Thalamus	12/7	27/23	22/22	15/13	43/38	20/16
Hypothalamus	12/9	29/23	o.A.	15/8	32/23	20/17
Fornix	12/2	27/3	o.A.	o.A.	22/5	20/6
Corp. mamm.	12/12	23/21	28/28	15/14	47/47	18/18
Periaquae. gr. Subst.	12/8	14/9	28/10	15/6	40/22	16/16
Coll. superior	12/2	18/8	28/6	15/1	34/6	6/3
Coll. inferior	12/9	o.A.		15/1	9/3	16/13
3. Hirnnerv	o.A.	26/6	o.A.	15/2	36/20	6/2
4. Hirnnerv	o.A.	14/3	o.A.	15/2	6/1	7/2
Locus coeruleus	o.A.	10/3	o.A.	15/1	28/19	17/9
N. vestibularis med.	12/3	20/12	o.A.	15/5	38/27	16/14
6. Hirnnerv	o.A.	13/4	o.A.	o.A.	16/10	7/3
N. dors. mot. vagi	o.A.	29/20	o.A.	15/8	38/18	13/11
N. olivaris inferior	o.A.	29/11	o.A.	15/7	o.A.	15/5

1) Campbell et al. (1939)

4) Grunnet (1969)

2) Riggs et al. (1944)

5) Victor et al. (1971)

3) Cravioto et al. (1961)

6) eigene Arbeit

(Zahl vor dem Schrägstrich gibt die Zahl der untersuchten Fälle an, Zahl nach dem Schrägstrich gibt die Zahl der positiven Befunde an.)

chung der Corpora mammillaria der wichtigste diagnostische Schritt.

Different ist die Häufigkeit makroskopischer Veränderungen von periaquäduktalem Grau und Thalamus in Arbeit 1 und 6. Der aber zumindest bei meinen Fällen auch häufiger angetroffene Hydrocephalus internus läßt den Schluß zu, daß es sich bei 1 und 6 gegenüber den Fällen aus Arbeit 5 um fortgeschrittenere Stadien der Erkrankung handelt. Weitgehend unstrittig ist die schwerpunktmäßige Verteilung der Veränderungen in Zwischenhirn, Mittelhirn und Medulla oblongata. Kant (1933) hebt ausdrücklich hervor, daß die Brücke frei von Veränderungen ist. Auch andere Autoren geben einen zumindest geringeren Befall im Gebiet der Brücke an. Bei den hier untersuchten Fällen fällt auf, daß in der Brücke die Ausdehnung (hauptsächlich nucl. vestibularis medialis und griseum centrale pontis) und auch die Schwere des Befalls geringer sind als in den anderen Bereichen des Hirnstammes.

Übereinstimmung herrscht bei der Feststellung der Symmetrie der pathologischen Veränderungen.

Auseinander gehen die Befunde bezüglich der Rindenbeteiligung. Gamper (1928) und Spatz (1929) finden nie eine Beteiligung der Hirnrinde, Neubürger (1931) spricht von der Bedeutungslosigkeit der Rindenbeteiligung. Die Arbeiten aus Tabelle 11 und ebenfalls Ohkuma (1930) zeigen eine häufige Rindenbeteiligung. Victor et al. (1971) sind der Ansicht, daß die Rinden-

beteiligung Ausdruck einer Lebererkrankung ist. In meinen Fällen läßt sich eine Korrelation zwischen Lebererkrankung und Rindenbeteiligung nicht herstellen. Es ist auch fraglich, ob sich die von Boström, Stadler und Eicke (nach Hager 1965) mitgeteilten Befunde zur Interpretation der Rindenbeteiligung bei der Wernicke-Encephalopathie heranziehen lassen.

Problematisch ist sowohl die Tatsache der Liquornähe der pathologisch veränderten Gebiete, als auch die Interpretation dieser Befunde. Spatz (1929), Bender und Schilder (1933), Bodechtel und Gagel (1931) weisen ausdrücklich auf die Liquornähe hin. Die in der Tabelle zitierten Arbeiter und auch die eigenen Befunde bestätigen dies. Es ist aber äußerst fraglich, ob man, wie obige Autoren, pathogenetische Rückschlüsse daraus ziehen kann.

Bodechtel und Gagel (1931), ebenfalls Kant (1933) widersprechen entschieden dem Versuch, die Wernicke-Encephalopathie als Beispiel einer "Pathoklise" im Sinne Vogts zu deuten. Sie zeigen, daß nirgends "funktionell-topistische Einheiten" betroffen sind. Gullotta (1968) glaubt die "circumventrikulären Organe" Hofers mit ihrer erhöhten Permeabilität der Blut-Hirnschranke als gemeinsame anatomische Grundlage ansehen zu können. Diese These ist sicher nicht haltbar, wie später dargelegt wird. Victor et al. (1971) weisen darauf hin, daß die befallenen Gebiete keine gemeinsame Gefäßversorgung, anatomische, histologische oder embryonale Grundlage haben.

Zu 2.

Systematisch bemühte man sich, "eindeutige" Herdsymptome wie Augenmuskelstörungen, Nystagmus, Ataxie von mehr systemischen Störungen wie den psychischen Zustandsbildern zu trennen.

Wernicke (1881) macht den ersten Korrelationsversuch mit der Deutung der Augenmuskelstörung als Herdsymptom. Auch Kant (1933) sieht Eindeutigkeit der Beziehung zwischen Herdsymptom und Anatomie und erhofft Fortschritte der Korrelationsmöglichkeiten durch Verfeinerung der klinischen Diagnostik.

Neubürger (1931) ist dagegen sehr zurückhaltend in der Beurteilung des Zusammenhangs von Pathologie und Klinik, Riggs und Boles (1944) lehnen eine Beziehung ab. Trotz aller Zurückhaltung habe ich versucht, in Tabelle 12 "Herdsymptome" den pathologischen Veränderungen bei den von mir untersuchten Fällen gegenüberzustellen.

Nystagmus und morphologisch faßbare Vestibularisschäden, des medialen Kerns, fallen zusammen, es gibt aber Vestibularisschäden ohne Angabe von Nystagmus. Ebenfalls finden sich häufig Schäden im Fasciculus longitudinalis medialis ohne daß Störungen, die diesem Bereich zuzuordnen sind (z.B. ebenfalls Nystagmus) angegeben sind. Es gibt einen Fall mit Ataxie ohne Kleinhirnrindenschaden, allerdings konnte in diesem Fall nicht das Vestibulariskerngebiet überprüft werden. In einem Fall mit Blickparese findet man zwar Veränderungen in den Kernen (nucl. centralis superior) der formatio reticularis im

Tabelle 12 : Gegenüberstellung von "Herdsymptomen" und Topographie pathologischer Veränderungen

Fall	Symptome	Topog.	Fokale Aff. long. med.	Nuclei vestibul.	Nucleus abducens	Nucleus oculomotor.	Kontrollrinde
2		DT	x		xx		x
3		WE	x	xx (med.)	x	x	x
4	Divergenzstellung, d. Bulbi		xx	xx (med.)		x	xx
7	Einstellnystagmus, Ataxie	KS	x			x	x
8	Spontan-u. Blickrichtungsnyst.		xx	xx (med.)	x	xx	
9	Spontan-nystagmus		xx	xx (med.)	x	xx	
10	Blickparese	WEV	xx	xx (spin/m.)			
11	Abducensparese, Vertikalnyst.		xx	xx (med.)			xx
12	Ataxie		x	x			
13			xx	xx (med/sup)		x	
16	Ataxie	KS	x	xx (med.)	xx		xx
19		KS/DT	x	xx (med.)	xx		x

x überprüft, negativ

xx überprüft, positiv

ponto-mesencephalen Übergang (Schiffter, 1974), aber diese Kerngebiete sind häufiger betroffen, als Blickparesen klinisch angegeben sind. Ebenfalls werden Schäden im Oculomotoriuskern gesehen ohne entsprechende Klinik. Auf gerade diese Diskrepanz weist schon Thomsen 1888 (nach Kant, 1933) hin. Mit aller Vorsicht, kann man doch den Schluß ziehen, daß schon die Korrelationsbemühungen von "Herdsymptomen" und Klinik auf unsicheren Füßen stehen.

Noch komplizierter und unsicherer sind die Bemühungen, Zusammenhänge zwischen Anatomie und psychischen Veränderungen herzustellen. Besonders Gamper (1928) in älterer Zeit und heute wieder Victor et al. (1971) sehen eine Beziehung zwischen Topographie und Klinik, wobei Gamper das Corpus mammillare, Victor et al. den dorso-medialen Thalamuskern als Angelpunkt der Korsakoff-Psychose ansehen.

Auch Ule (1958) vertritt die Auffassung, daß man bei akutem Ausfall der Corpora mammillaria mit einer Korsakoff-Psychose rechnen kann. Die Befunde der hier besprochenen 20 Fälle unterstützen diese Meinung nicht unbedingt, auch wenn man einräumen muß, daß in dem einen oder anderen Fall die klinischen Symptome nicht korrekt festgehalten worden sind. Es kann nicht die Bedeutung der Corpora mammillaria für psychische Vorgänge wie Merkfähigkeit, deren Störung gerade bei der Korsakoff-Psychose hervorstechendes Symptom ist, bestritten werden, aber gegen eine einfache Beziehung von Morphologie und Klinik d.h. Reduktion der Ursächlichkeit der klinischen Symptome auf rein morphologisch faßbare Schäden, sprechen eine

Mehrzahl neuer Befunde.

Robertson (1968) findet klinisch auffällige Tiere ohne morphologische Veränderungen, Pincus (1972) findet klinische Veränderungen zu einem Zeitpunkt, in dem das Ausmaß des Aktivitätsabfalls der thiaminabhängigen Enzymsysteme noch keine morphologischen Auswirkungen haben kann und mehrere Autoren (Itokawa et al. 1970, 1970, 1972; Eichenbaum et al. 1971; Barchi et al. 1971; Armett et al. 1965) finden eine nicht-coenzymatische Wirkung des Thiamins auf die Membran bei der Erregungsleitung.

Für mich folgt daraus, daß die klinischen und morphologischen Auswirkungen des Thiaminmangels und die Zusammenhänge zwischen Klinik und Morphologie stadienabhängig sind. Ich möchte drei Phasen unterscheiden. Klinische Erscheinungen in Phase 1 kämen durch die gestörte nicht-coenzymatische Wirkung des Thiamins zustande, ohne, zumindest bis jetzt, erfaßbare morphologische Veränderungen. In Phase 2 (Ödem) würden reversible morphologische Veränderungen durch die gestörte Coenzymwirkung des Thiamins auftreten und Phase 3 wäre durch irreversible morphologische Schäden (beginnende Nekrose) bei anhaltendem Thiaminmangel gekennzeichnet. Auch während der Phasen 2 und 3 wird sich natürlich die gestörte Erregungsleitung weiter klinisch bemerkbar machen. In allen drei Phasen hätte auch die reduzierte Acetylcholinbildung ihren Anteil am klinischen Bild. Der Anteil der morphologisch faß-

baren Veränderungen an der Ausprägung des vollständigen klinischen Bildes läßt sich nicht angeben. Es ist aber sicher, daß sich die Frage nach der Grundlage der klinischen Veränderungen bei der Wernicke-Encephalopathie nicht allein auf der Ebene der Morphologie beantworten läßt.

6.4. Histopathologie

Die Frage des Ausgangspunktes der morphologischen Veränderungen wird bis heute unterschiedlich beantwortet. Lichtmikroskopische Arbeiten sehen die primären Veränderungen an Blutgefäßen (Alexander, 1940), Neuronen (Prados und Swank, 1942, Mehraein und Rothmund, 1975), Glia und Myelinscheiden (Dreyfuß und Victor, 1961). Ultrastrukturelle Untersuchungen bei experimentellem Thiaminmangel sehen als Ausgangspunkt Gliaschwellung und Vakuolation des Neuropils (Collins, 1967), perivaskuläre Gliaschwellung und Ödem des Extrazellulärtraumes und der Myelinscheide (Robertson, 1968), hydropische Schwellung der Glia entfernt von perivaskulären Fortsätzen (Ule et al. 1967), hypertrophische und degenerative Veränderungen an Synapsen und Axonen (Tellez und Terry 1968), präsynaptische Boutons und Axone (Pena et al. 1972), "Myelinblasen" durch Aufsplitterung des Myelins (Blank et al., 1975) an. Diese Vorstellungen stehen heute noch nebeneinander. Die Gründe könnten in den unterschiedlichen Methoden zur Erzeugung des Thiaminmangels liegen, aber auch darin, daß die ultrastrukturellen Untersuchungen in verschiedenen Stadien und an verschiedenen Spezies durch-

geführt wurden.

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der hier bearbeiteten Fälle fällt im frühen Stadium die spongiöse Auflockerung des Gewebes auf. Ule (1968) kennt den feinporigen Status spongiosus der grauen Substanz als generalisierten Astrogliahydrops, das Marködem als Dissoziation des Fasergefüges durch Verbreiterung des Interzellularfugensystems und den feinporigen Status spongiosus als interlamellären Hydrops der Markscheiden. Für alle Typen gibt es ultrastrukturelle Befunde. Lichtmikroskopisch finde ich die frühen spongiösen Strukturen häufiger in der Nähe von Oligodendrozyten, was für ein Markscheidenhydrops sprechen könnte. Wahrscheinlich handelt es sich um ein "cytototoxisches" Ödem (Klatzo 1967). Die früher und in jüngerer Zeit noch von Gullotta (1968) geäußerte Annahme, daß es sich um ein vaskuläres, durch Zusammenbruch der Blut-Hirnschranke bedingtes Ödem handelt, konnte mit verschiedenen Methoden widerlegt werden. (Ule et al. 1967; Robertson 1971; Wegener et al. 1968; Manz et al. 1972).

Schon im frühen Stadium sieht man im Lichtmikroskop veränderte Astrozyten. Der Kern ist vergrößert, das Zytoplasma ist stärker kontrastiert und es zeigt sich Proliferationsneigung bis zur Gliarassenbildung. Es dürfte sich um frühe reaktive Veränderungen der Astrozyten handeln. Hager (1968) beschreibt ultrastrukturell Zunahme der Zytoplasmamasse und Vermehrung von Mitochondrien, endoplasmatischem Retikulum und Ribosomen (was

lichtmikroskopisch der stärkeren Kontrastierbarkeit entsprechen könnte). Mit zunehmendem Thiaminmangel könnte es über Abnahme der Transketolaseaktivität zum Zusammenbruch energieabhängiger Ionentransportprozesse und damit zur Wassereinlagerung kommen. Dreyfuß (1965) findet die höchste Transketolaseaktivität in myelinisierten Strukturen. Man konstatiert heute die Transketolase für die Gliazellen, die Pyruvat-Dehydrogenase hauptsächlich für Neurone (Dreyfuß und Hauser, 1965; Robert Collins et al., 1970; Heinrich, 1973). Pincus und Wells (1972) erhalten unter Thiaminmangel einen Aktivitätsabfall der Transketolase in der Pons um 40 %, Mittelhirn 27 %, Cerebellum 24 % und Cortex 14 %. McCandless et al. (1968) stellen fest, daß der Transketolaseaktivitätsabfall zweieinhalb mal so groß ist wie der Pyruvat-Dehydrogenaseaktivitätsabfall. McCandless und Collins finden zwar keinen ATP-Abfall, aber diese Ergebnisse sind unsicher. Heinrich (1973) findet einen deutlichen Abfall des Acetyl-CoA, der seine Auswirkungen auf den ATP-Level haben muß. Der Vorgang könnte also in den Oligodendrozyten beginnen, an den Markscheiden zum Hydrops führen und die Adaptationsleistung der Astroglia provozieren. Von einem bestimmten Aktivitätsabfall an könnte der Ionentransport an der Astroglia dann selbst zusammenbrechen und das zytotoxische Ödem auf sie übergreifen. Bei Fortschreiten würde die Astroglia der Nekrose anheimfallen. Andere oben zitierte ultrastrukturelle Befunde legen die These nahe, daß der Prozeß direkt an der Astroglia startet und die Markscheidenveränderungen hinterher-

hinken. Aber auch hier müßte es kurz zu einer Adaptationsleistung der Astrozyten kommen.

Nicht leicht einzuordnen ist das Verhalten der Nervenzellen. Einmal sieht man in den Frühphasen regressive Veränderungen, daneben später relativ gut erhaltene Neurone. Zweimal bieten geblähte, kernvergagerte Nervenzellen das Bild der primären Reizung.

Mehraein und Rothemund (1975) sehen die Nervenzelle als primären Angriffspunkt des Thiaminmangels. Abgesehen von den Widersprüchen, die sich zu den oben zitierten Ergebnissen der Enzymuntersuchungen ergeben, kann ich das aufgrund meiner Beobachtung nicht bestätigen. Bei den frühen Veränderungen der Nervenzellen liegen schon ausgeprägtes Ödem, Kapillarprominenz und leichte Astrogliareaktion vor. Bei den beiden Fällen mit geblähten Nervenzellen ist die Astroglia fast völlig der Nekrose anheim gefallen und Makrophagen beherrschen das Bild.

Die frühen Nervenzellveränderungen können artefiziell bedingt sein. Colmant (1965) beobachtet die frühen Parenchymschäden in bestimmten Thalamuskernen und trennt diese Veränderungen vom eigentlichen „ernicke-Komplex ab. Die selten beobachtete Blähung der Nervenzelle ist schwer einzuordnen. Ein Zusammenhang wäre möglich mit den von Tellez et al. (1968) und Pena et al. (1972) beobachteten axonalen Veränderungen.

Für die meisten Autoren ist die Gefäßproliferation ein hervorstechender Vorgang, wobei besonders Ohkuma (1930) und

Campbell et al. (1939) die Gefäßveränderung als Reaktion auf den Parenchymuntergang ansehen. Pentschew (1958) hat dem mit dem Hinweis auf völliges Fehlen von Abbauvorgängen widersprochen. In jüngerer Zeit haben Cravioto et al. (1961) und Victor et al. (1971) darauf hingewiesen, daß es sich mehr um eine Prominenz der Gefäße aufgrund von Proliferation von Gefäßwandzellen als um echte Neubildungen von Gefäßen handelt. Auch ich habe den Eindruck, daß es sich bis auf wenige Fälle mehr um ein deutliches Hervortreten vorbestehender Gefäße handelt.

Die vielfach als essentiell für das Wernicke-Gewebssyndrom angesehenen pericapillären Blutungen wurden zum ersten Mal von Bodechtel und Gagel (1931) als agonal gedeutet. Die schon erwähnten Untersuchungen zur Frage der Grenzstörungen zeigen, daß es erst bei Übergreifen der Nekrose auf die Gefäßwände zu Blutungen kommt oder eben agonal. Victor et al. (1971) findet nur in 10 % der Fälle Blutungen - sehr viel weniger als in meinem Material. Ein vermuteter Zusammenhang mit intensivmedizinischen Maßnahmen kann von mir nicht bestätigt werden.

7. Zusammenfassung

Es werden 20 Fälle einer Wernicke-Encephalopathie pathologisch-anatomisch untersucht. Die klinischen Daten werden retrospektiv zusammengestellt. Es zeigt sich eine hohe Fehldiagnoserate. Die klassische Symptomentrias - Bewußtseinsstörung, Augenmuskellähmung, Ataxie - wird nur in einem Fall angegeben.

Makroskopisch findet man eine Vermehrung der Gefäßzeichnung, punktförmige Blutungen, Atrophie der ventrikelbegrenzenden Strukturen und graubraune Verfärbungen mit teilweise glasigen oder körnigen Konsistenzveränderungen. Die pathologischen Veränderungen haben ein relativ konstantes Verteilungsmuster mit auffälliger Symmetrie.

Das histologische Erscheinungsbild ist stadienabhängig. Man findet verschiedene Stadien in einem Fall. Das Frühstadium ist durch spongiöses Neuropil, Kapillarprominenz und leichte Astrogiaveränderungen mit Kernvergrößerung, stärkerer Zytoplasmakontrastierung und Rasenbildung gekennzeichnet. Im Zwischenstadium ist die Dominanz der Makrophagen und das fast völlige Fehlen der Astroglia auffällig. Im Spätstadium beherrschen wieder fibrilläre Astrozyten das Bild, die Axone sind weitgehend demyelinisiert, Gefäße nicht darstellbar. Die neuronale Oberfläche kann bis ins Spätstadium gut erhalten sein.

Wernicke-Encephalopathie und Korsakoff-Psychose haben ein gemeinsames Gewebssyndrom. Der Ausgangspunkt der Veränderung ist bis heute umstritten.

Eine Korrelation von Pathologie und Klinik ist auf morphologischer Ebene allein nicht möglich. Besondere Berücksichtigung muß die nicht-coenzymatische Wirkung des Thiamins auf die Erregungsleitung am Axon finden.

Die bisherigen morphologischen Untersuchungen kommen zu unterschiedlichen Auffassungen vom Ausgangspunkt der Veränderungen bei der Wernicke Encephalopathie. Auch biochemische Daten tragen bis jetzt nur wenig und teilweise widersprüchliches zur Klärung der Pathogenese bei. Die konstante, streng symmetrische Verteilung der Läsionen und der sequenzhafte Befall einzelner Abschnitte des ZNS bleiben weiterhin rätselhaft. Münftig wird es nötig sein, noch einmal Frühläsionen zu erfassen und die Bedeutung der Methode zur Erzeugung des Thiaminmangels zu klären. Die einzelnen Phasen der Erkrankung sollten durch biochemische Daten definiert werden und die verschiedenen Stufen der Enzymaktivitätsminderung in verschiedenen Abschnitten des Hirnstammes mit morphologischen Befunden verglichen werden. Um die Ursachen für das typische Verteilungsmuster zu klären - einige Gründe könnten ein topographisch differenter Thiaminbedarf oder ein differentes Thiaminangebot sein - sollte man die thiaminabhängigen Enzymsysteme anders als über den Coenzymenzug hemmen und das resultierende Verteilungsmuster mit dem des experimentellen Thiaminmangels vergleichen.



Abb.4 (Fall Nr.1)
Frontalschnitt in Höhe des vorderen Hypothalamus. Veränderungen wie in Abb.5 beschrieben.



Abb.5 (Fall Nr.1)
Frontalschnitt in Höhe der Corp. mamm.
Schrumpfung und intensive Braunfärbung der C.m.
Verfärbung im periventrikulären und medialen
Thalamus und Hypothalamus, vermehrte Gefäßzeich-
nung und kleine Blutungen. Blutung im Fornix.



Abb.6 (Fall Nr.1)

Ausschnittvergrößerung von Abb.5

Man erkennt hier gut die leicht krümelige Schnittfläche der C.m. und des periventrikulären Hypothalamus und Thalamus.

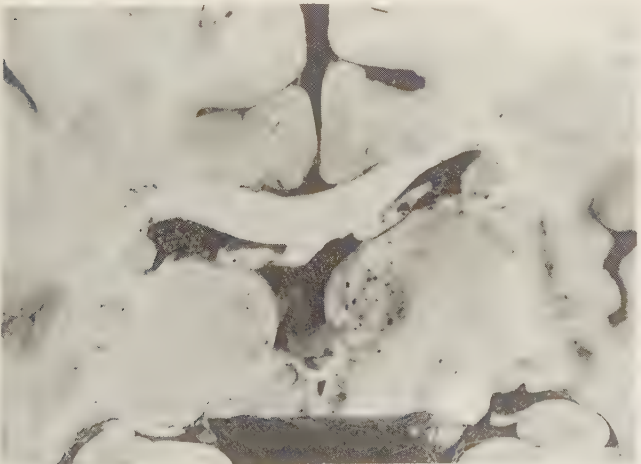


Abb.7 (Fall Nr.1)

Frontalschnitt in Höhe des hinteren Thalamus
Veränderungen wie in Abb.2 beschrieben. Man erkennt hier die Beteiligung des rostralen Mittelhirns.



Abb.8 (Fall Nr.1)

Mittelhirn, Colliculus inferior

krümelige Struktur, grau-braune Verfärbung und
punktförmige Blutungen im periaquäduktalen Grau
und Coll.inf.



Abb.9 (Fall Nr.1)

obere Brücke

Verfärbung und Blutungen im Griseum centrale
pontis



Abb.10 (Fall Nr.1)

Medulla oblongata

Verfärbung und Blutung im Bereich des dorsalen
motorischen Vaguskerne

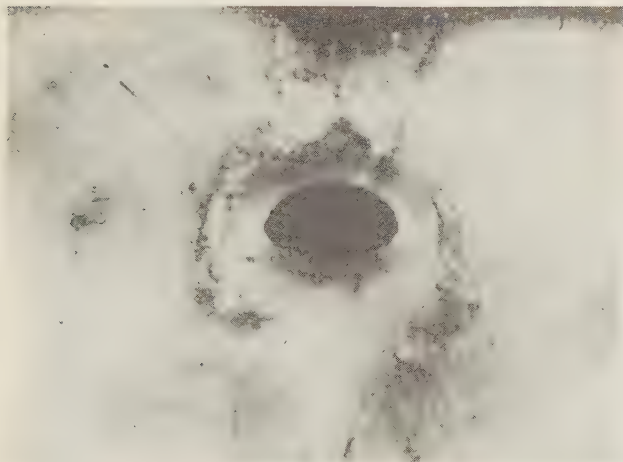


Abb.11 (Fall Nr.4)

Mittelhirn

graubraune Verfärbung im Griseum centrale mes-
encephali; krümelige, teilweise glasige und ein-
gesunkene Schnittfläche



Abb.12 (Fall Nr.8)

Frontalschnitt in Höhe der C.m.

Starke Atrophie und Braunfärbung der C.m.,
Erweiterung des Ventrikelsystems, besonders des
III. Ventrikels; keine Blutungen, keine vermehrte
Gefäßzeichnung

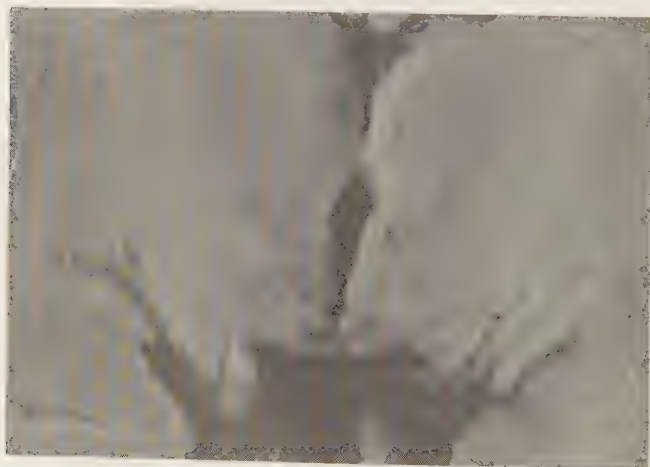


Abb.13 (Fall Nr.18)

deutliche Schrumpfung und Verfärbung beider C.m.

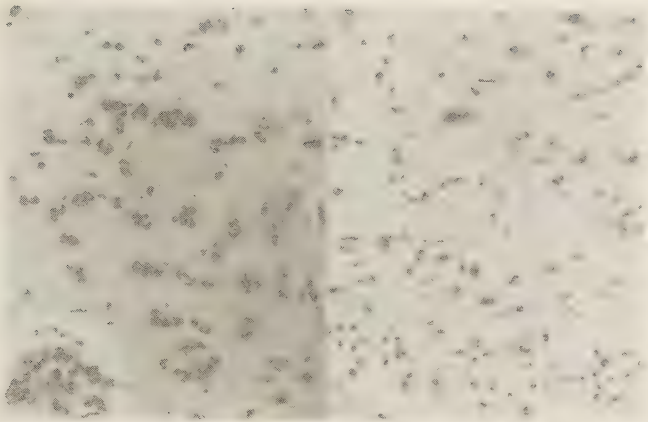


Abb.14

Abb.15

Abb.14 (GZ 167/75)(Paraf.,HE,280-fach)Coll.inf.
"Gliarasen", Kernvolumenzunahme der Astroglia.

Abb.15 (Fall Nr.4)(Cell.,Nissl,280-fach)Coll.inf.
Stäbchengliaproliferation

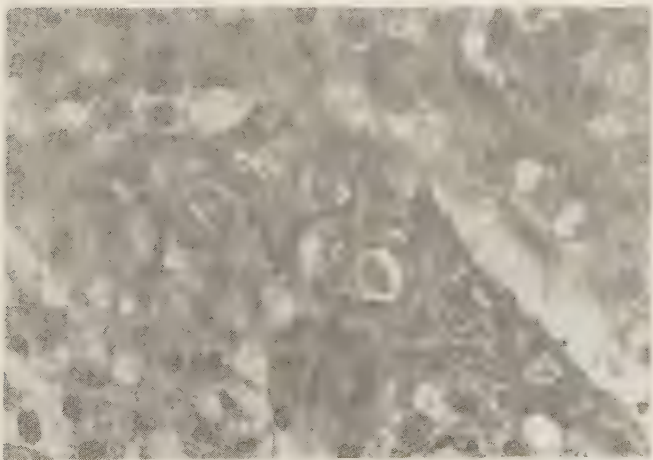


Abb.16* (GZ 167/75)(Paraf.,HE,280-fach)
Gefäßprominenz durch Endothelzellschwellung
und Proliferation von Gefäßwandzellen.



Abb.17 (Fall Nr.9)(Cell.,E.v.G.,28-fach,110-fach)
Gefäßproliferation im Coll.inf.



Abb.18 (GZ 167/75)(Paraf.,HE,280-fach)
nicht ganz frische Blutung, Proliferation von
Makrophagen am Rande



Abb.19 (Fall Nr.12)(Paraf.,Nissl,45-fach)
Corpus mamillare, akut bis subakutes Stadium,
in der Übersicht tritt die Gefäßprominenz deutlich hervor



Abb.20 (Fall Nr.12)(Paraf.,Nissl,110-fach)
Corp.mam., akut bis subakutes Stadium, Makrophagen
und prominente Gefäße beherrschen das Bild. Die
Astroglia ist weitgehend verschwunden.



Abb.21 (Fall Nr.1)(Cell.,MS,110-fach)Corp.mam.
akut bis subakutes Stadium, von zentral fort-
schreitende Entmarkung, Gefäßprominenz.

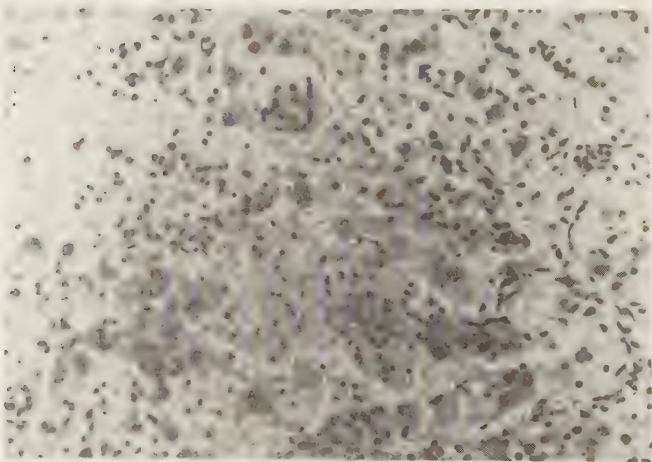


Abb.22 (Fall Nr.1)(Cell.,HE,280-fach)Corp.mam.
akut bis subakutes Stadium,Makrophagen stark pro-
liferiert,Astroglia untergegangen,Neurone gebläht
mit Kernverlagerung.

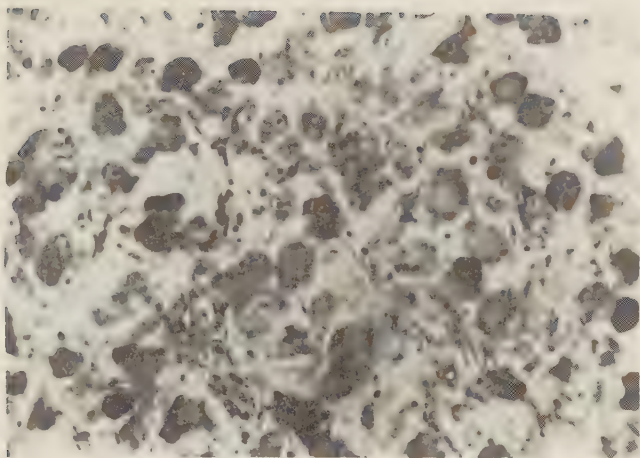


Abb.23 (Fall Nr.10)(Cell.,Nissl,280-fach)Corp.m.
akut bis subakutes Stadium,geblähte Nervenzellen
mit Kernverlagerung,auch hier wieder Astroglia
untergegangen,Makrophagen stark proliferiert.

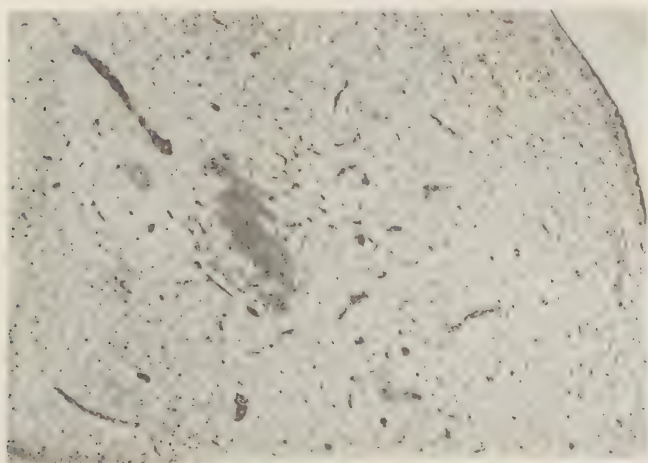


Abb.24(Fall Nr.1)(Cell.,HE,28-fach)
dorsomedialer Thalamus, akutes Stadium, Ödem,
frische Blutung, leichte Gefäßprominenz, Nerven-
zellen reduziert

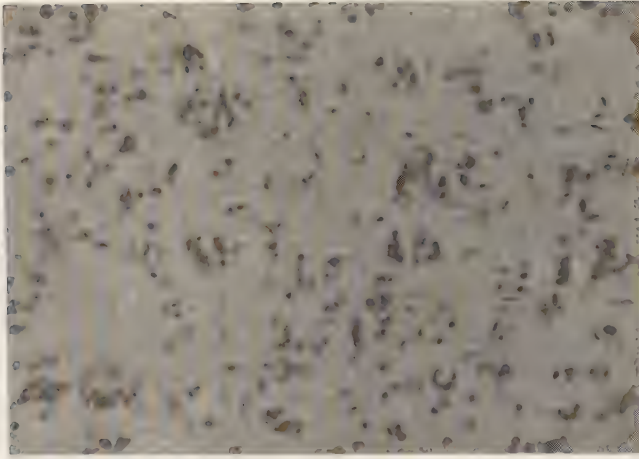


Abb.25 (Fall Nr.4)(Cell.,Nissl,280-fach)
Coll.inf.,akutes Stadium,keine Gefäßprominenz,
Astroglia proliferiert mit Kernvolumenzunahme,
Nervenzellen:Perikaryon eingezogen, hyperchromatisch,
Fortsätze gut verfolgbar.

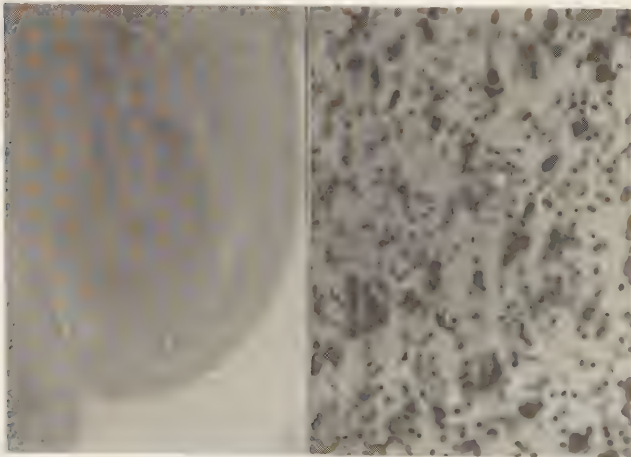


Abb.26 a) b)
(Fall Nr.5)(Cell.,Nissl,28-fach,280-fach)
Corp.mam.,chronisches Stadium,kaum Gefäße dar-
stellbar,Astroglia wieder proliferiert,nur
vereinzelt Makrophagen.



Abb.27 (Fall Nr.5)(Cell.,MS,45-fach)Corp.mam.
chronisches Stadium,fast vollständige Entmarkung

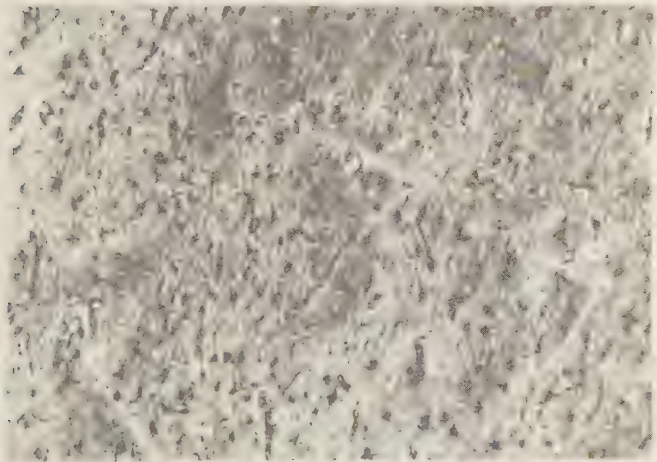


Abb.28 (Fall Nr.4)(Gefr.,Imprägn.Cajal,110-fach)
proliferierte fibrilläre Astroglia im Griseum
centrale mesencephali



Abb. 29 (Fall Nr. 4) (Cell., MS, 45-fach)

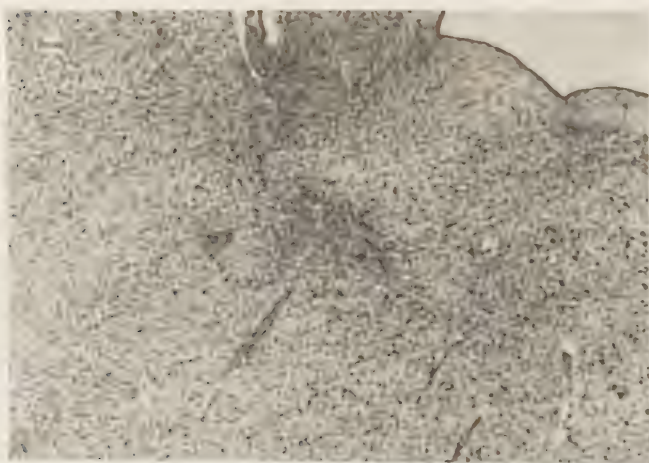


Abb. 30 (Fall Nr. 4) (Cell., Nissl, 45-fach)

dorsaler motorischer Vagus Kern, neben Gefäßpro-
minenz erkennt man starke Makrophagenprolife-
ration in dem demyelinisierten Gebiet

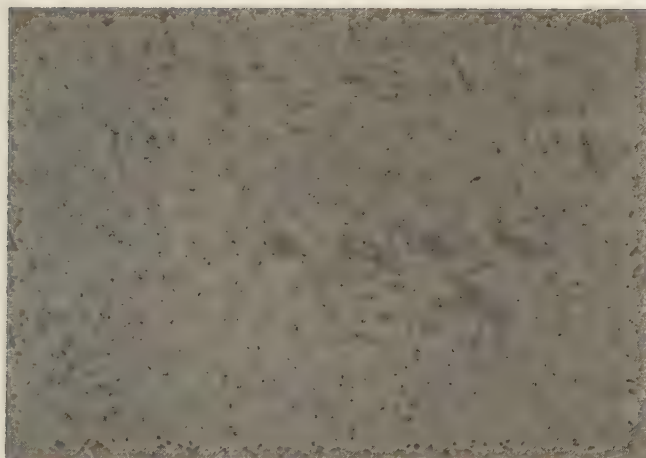


Abb.31 (Fall Nr.2)(Cell.,HE,110-fach)
Großhirnrinde; akute kapilläre Blutung, Stäbchen-
proliferation, Astrogliaproliferation (Kerne ver-
größert, Cytoplasma stärker kontrastiert, "Rasen")

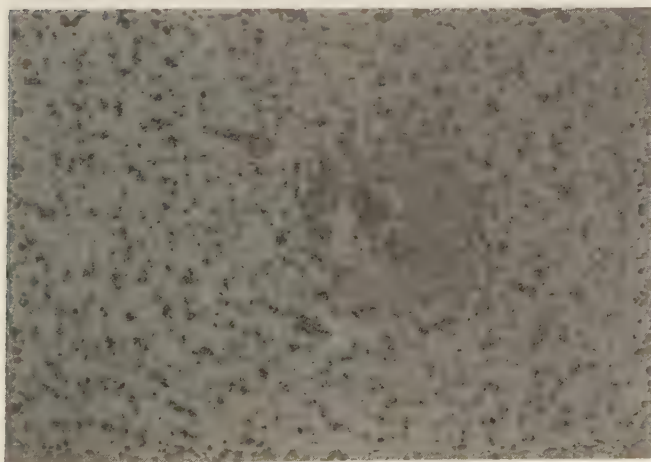


Abb.32 (Fall Nr.2)(Cell.,Nissl,110-fach)
Großhirnrinde, hier ist besonders deutlich das
Sichtbarwerden des Cytoplasmas der Astroglia
erkennbar



Abb.33 (Fall Nr.16)(Cell.,HE,45-fach)
Kleinhirnrinde, Nekrose der Körnerschicht,
Purkinjezelluntergang, Proliferation von
Bergmannglia



Abb.34 (Fall Nr.14)(Cell.,MS,28-fach)
zentrale pontine Myelinolyse

Tabelle 13 a : Verteilung der Veränderungen in Endhirn, Zwischenhirn und Kleinhirn

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Hypothalamus																				
periventr. Zone	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x		x	
intermediäre Z.	x			x					x				x	x	x					
laterale Zone	x									x			x		x					
corp. mamm. med.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x	x	
corp. mamm. lat.	x				x															
Thalamus																				
anteriore Gruppe	x			x	x	x		x	x						x					
mediale Gruppe	x	x	x					x	x		x	x	x		x			x		
ventrale Gruppe												x								

x positiver Befund

Tabelle 14 a : Verteilung der Veränderungen in Mittelhirn, Brücke und Verlängertem Mark

MITTELHIRN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N.n.trochlearis	x	xx								x	xx	x	x	x	x			x		
N.n.trig.mesenceph.	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	xx	x	x	x	x	x	x	x	x		x
N.oculomot.princip.			x	x			x	xx	xx				x							
N.caudalis centralis			x	x			x	x	x				x							
N. of Perlia							x													
N. Edinger Westphal							x	x	xx											
N.colliculi inferioris	xx	xx	xx	xx	xx		x	xx	xx	xx	x	x	xx	xx			xx	xx		xx
N.interpeduncularis	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x			x	x		x
N.substantiae nigrae	x	x	x	x			x	x	x	x	x		x	x				x		
N.ruber								x	x											
Colliculus superior			x	x			x	xx	xx				xx							
Brachium coll. inf.		x	x	x				x	x	xx	x		x	x				x		
Brachium coll. sup.									x											
N.centralis superior	xx	xx	xx	xx	x	xx	x	xx	xx	xx	xx		x	xx			x	x		x
Griseum cent. mes.	xx	xx	xx	xx	xx		xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx			xx	xx		xx
N.intercollicularis	xx	x								xx	xx		x	xx				x		
N.sagulum	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	x		x
N.paralemniscalis	x	x	x	x			x	x	x	x	x		x	x			x	x		
N.supratrochlearis	xx	xx	x	x	x		xx	xx	xx	x	xx	x	xx	x			xx	xx		x
N.interstitialis (Caj.)									x											
N.intracapsularis									x											
N.cuneiformis	x	x	x	x	x		x	x	xx	x	x	x	x	x			x	x		x
N.subcuneiformis	x	x	x	x			x	x	x	x	x		x	x				x		
N.teg.pedunculopont.	xx	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x			x	x		x
N.parabrach.pig.			x	x			x	x	x				x							
N.paranigralis	x	x	x	x			x	x	x	x	x		x	x				x		

N. nucleus x überprüft, negativ
n. nervus xx überprüft, positiv

Tabelle 14 b : Verteilung der Veränderungen in Mittelhirn, Brücke und Verlängertem Mark (Fortsetzung)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Fasc. longit. med.	xx	x	x	xx	x	x	x	xx	xx	xx	xx	x	xx	x	x	x	x	x	x	x
Lemniscus med.	x	x	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pes pedunculus	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x			x	x		
Strat. gliosum subep.	xx	x	xx	xx	xx	xx	x	xx	xx	x	xx	x	x	xx	x	x	xx	x	x	x
Tract. teg. centralis	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x		x				x		
Dec. ped. cereb. sup.	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x		x			x	x		
Lemniscus lat.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pedunc. cereb. sup.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	xx	xx	x	x	x	x	x	x	x		x
BRÜCKE																				
N. cochlearis dors.								x		x	x	x	x				x		x	x
N. cochlearis vent.		x	x															x		x
N. vestibularis med.	xx	x	xx	xx	xx			xx	xx	xx	xx	x	xx			xx	xx	xx	xx	xx
N. vestibularis lat.	x	x	x					x	x			x			x	x	x	x	x	x
N. vestibularis sup.	x	x	x					x	x		xx	x		x	x			x	x	x
N. n. facialis	x	x	x									x				x		x	x	x
N. n. abducentis	x	xx	x					x	x							xx			xx	
N. tract. spin. trig. or.	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x
N. n. trig. sens. princ.	x	x	x					x	x		x			x	x	x		x	x	x
N. retrofacialis								x		x	x		x				x		x	x
Tract. n. trig. mesen.	x	x		x	x	x	x	x	x	xx	xx		x		x	x	x		x	x
N. trapezoidalis	x	x	x					x	x			x				x	x	x	x	x
N. olivaris sup.	x	x	x					x	x			x				x		x	x	x
N. lem. lat. vent.	x			x				x	x		x		x	x	x	x		x		x
N. lem. lat. dors.		x											x	x			x	x		x
Griseum pontis	x	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		xx	x	x	x	x	x	x

N. nucleus
n. nervus

x überprüft, negativ
xx überprüft, positiv

Reihe 14 c. Verteilung der Veränderungen in Teilnehmern, die die 1. und 2. Langen-Ten-Mark (Fortsetzung)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N. suprageniculatus	xx	xx	x					x	x		x			xx	xx	x		xx	x	x
N. parvocellularis cpt	x							x					x		x					x
N. ovalis	x	x	x									x				x		x	x	x
N. pontis cent. caud.	x	x	x					x	x		x	x		x	x	xx		x	x	x
N. pontis cent. oralis	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x		x
Tractus pyramidalis	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Velum medull. ant.	x	x	x	x	x	x	xx	xx	x	x	x		x	xx			x	x		x
N. locus coeruleus	xx	xx	xx	xx	x	x	x	xx	xx	xx	x	x	xx	x		x	x	x		xx
N. subcoeruleus	x	x	x	x	x			x	x					x	x	x		x	x	x
N. papilliformis	x			x	x			x	x		x		x	x	x	x		x		x
Griseum cent. pontis	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx		x	xx	xx	xx	x	x		xx
N. parabrachialis med				x	x			x			xx		xx	x			x			
N. parabrachialis lat.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	x		x
N. comp. suprafascic.	x	xx	x	xx	x	x	x	xx	x	xx	x		xx	x			x	x		x
Pedunc. cerebell. med	xx	x	x	x	x			x	x		x		x	x	x	x		x	x	x
Pedunc. cerebell. inf.	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MEDULLA OBLONGATA																				
N. n. hypoglossi	x							x		xx			xx		xx		x	x		x
N. ambiguus	x	x	x	x	x			x	x	x	x		x		x		x	x	x	x
N. dors. mod. n. vagi	xx		xx	xx	xx			x	x	xx	xx		xx		xx		xx	xx	xx	xx
N. tract. solitarii	xx		x	xx	x				x	xx	x		xx		xx		xx	x	xx	xx
N. vestibularis spin.		x	x					x		xx	x		xx				x	x	x	x
N. tract. spin. trig. int.	x							x		x			x		x		x	x		x
N. cuneatus lateralis	x		x	x	x			x	x	x			x		x		x	x	x	x
N. medull. oblong. lat.								x					x		x		x			x
N. olivaris inferior	xx	x	x	xx	x			x	xx	xx	xx		x		x		x	x	x	x

N. nucleus x überprüf, negativ
n. nervus xx überprüf, positiv

Tabelle 14 d : Verteilung der Veränderungen in Mittelhirn, Brücke und Verlängertem Mark (Fortsetz)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N. arcuatus	x	x	x	x	x			x	x	x	x		xx		x		x	x		x
N. corp. pontobulbaris	x	x	x	x	x			x	x	x	x		x				x	x	x	x
N. paramedianus dor.	x		x	x	x			x	x	x			x				x	x	x	x
Area postrema								x					xx		x		x			x
N. conterminalis	x							x		x			x		x		x			x
N. medull. oblong. cent	x		x	x				x	x	xx			x		x		x	x	x	x
N. intercalatus	xx							x		x			xx		xx		x	xx		xx
N. of Roller	x									x			x					x		
N. interfasci. hypogl.	x									x			x					x		
N. präpositus hypogl.	xx	xx	x	xx	xx			x	x	x	xx	x	xx			xx	xx	x	xx	xx
N. gigantocellularis	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x
N. paragigantocell. lat.	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x				x	x	x	x
N. paragigantocell. dor	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x				x	x	x	x
N. raphae pallidus	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x				x	x	x	x
N. raphae obscurus	x	x	x	x	x			x	x	xx	x		x				x	x	x	x
N. interpositus		x	x					x	x	x	xx		xx				xx	xx	xx	xx
N. parvocellularis		x	x	x	x			x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x
Pyramis	x	x	x	x	x			x	x	x	x		x		x		x	x	x	x

N. nucleus x überprüft, negativ
n. nervus xx überprüft, positiv

Tabelle 15 a :

Häufigkeit der Veränderungen in einem Gebiet

Großhirnrinde	7 (20)
Caudatum	3 (20)
Putamen	2 (20)
Pallidum	3 (20)
Hypothalamus	
periventriculäre Zone	17 (20)
intermediäre Zone	6 (20)
laterale Zone	4 (20)
Corpus mammillare mediale	18 (18)
Corpus mammillare laterale	2 (18)
Thalamus	
anteriore Gruppe	7 (20)
mediale Gruppe	10 (20)
ventrale Gruppe	1 (20)
laterale Gruppe	4 (20)
Kerne der Mittellinie	14 (20)
Fornix	6 (20)
Kleinhirn	
Rinde	6 (14)
Marklager	3 (14)
Nucl. dentatus	3 (14)
Mittelhirn	
N. n. trigemini mesencephali	2 (19)
N. n. trochlearis	2 (7)
N. oculomotorius principalis	2 (6)
N. oculomotorius caudalis centralis	- (6)
N. of Perlia	- (1)
N. Edinger Westphal	1 (2)
N. centralis superior	10 (16)
Griseum centrale mesencephali	16 (16)
N. intercolliculi	4 (7)
N. sagulum	1 (17)
N. supratrochlearis	9 (16)
N. cuneiformis	2 (16)
N. subcuneiformis	- (12)
N. tegmenti pedunculo pontinus	1 (16)
N. colliculi inferioris	13 (16)
Colliculus superior	3 (6)
Fasciculus longitudinalis medialis	7 (20)
Lemniscus medialis	1 (20)
Stratum gliosum subependymale	10 (20)
Pedunculus cerebellaris superior	1 (19)
Brachium colliculi inferioris	1 (10)
Tractus n. trigemini mesencephali	2 (16)

Tabelle 15 b :
Häufigkeit der Veränderungen in einem Gebiet
(Fortsetzung)

Brücke

N.vestibularis medialis	14 (16)
N.vestibularis lateralis	- (10)
N.vestibularis superior	1 (12)
N.n.facialis	- (8)
N.n.abducentis	3 (7)
N.suprageniculatus	5 (12)
N.pontis centralis oralis	1 (16)
N.locus coeruleus	9 (17)
Griseum centrale pontis	16 (18)
N.compactus suprafascicularis	5 (16)
N.parabrachialis medialis	2 (7)
N.olivaris superior	- (10)
N.corporis pontobulbaris	- (14)
Griseum pontis	3 (19)
Velum medullare anterior	3 (16)
Pedunculus cerebraalis medialis	1 (15)

Medulla oblongata

N.n.hypoglossi	3 (8)
N.dorsalis motorius nervi vagi	11 (13)
N.tractus solitarii	8 (14)
N.vestibularis spinalis	2 (10)
Area postrema	1 (5)
N.medullae oblongatae centralis	1 (12)
N.intercalatus	5 (8)
N.praepositus hypoglossi	10 (16)
N.raphae obscurus	1 (14)
N.interpositus	6 (10)
N.cuneatus lateralis	- (13)
N.olivaris inferior	5 (15)
N.arquatus	1 (15)

() Zahl der überprüften Fälle

N. nucleus

n. nervus

Verzeichnis der bearbeiteten Fälle :

Fallnr.	Sektionsnr.
1	408/72
2	426/72
3	34/72
4	302/71
5	175/71
6	132/71
7	244/73
8	286/73
9	370/73
10	412/73
11	425/73
12	69/74
13	391/74
14	385/74
15	376/74
16	86/70
17	30/70
18	73/70
19	110/70
20	15/70

Literaturverzeichnis

- Alexander, L. Wernickes Disease: Identity Of Lesions Produced Experimentally By B1 Avitaminosis In Pigeons With Hemorrhagic Polioencephalitis Occurring In Chronic Alcoholism In Man. Am. J. Path. 16, 61 (1940)
- Armett, C.J., J.R. Cooper: The Role Of Thiamine In Nervous Tissue: Effect Of Metabolism Of The Vitamine On Conduction In Mammalian Nonmyelinated Nerve Fibers. J. Pharmacol. Exp. Ther. 148, 137 (1965)
- Barchi, R.L.; P.E. Braun: Thiamine In Neural Membranes. A Developmental Approach. Brain Res. 35, 622 (1971)
- Bender, L.; P. Schilder: Encephalopathia Alcoholica (Polioencephalitis Haemorrhagica Superior Of Wernicke) Arch. Neurol. Psychiatr. (Chic.) 29, 990 (1933)
- Blank, N.K.; N.A. Vick; S. Schulman: Wernicke's Encephalopathy An Experimental Study In The Rhesus Monkey. Acta Neuropath. (Berl.) 31, 137 (1975)
- Blum, K.K.; H. Kasemir; W. Scharfe: Untersuchungen zur Pathogenese der anaphylaktischen Reaktionen nach Thiaminapplikation. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 1369 (1974)
- Bodechtel, G.; O. Gagel: Die Histopathologie der vegetativen Kerne des menschlichen Zwischenhirns am Beispiel der tuberkulösen Meningitis und Polioencephalitis. Z. Neur. 132, 755 (1931)
- Bonhoeffer, K.: Pathologische-anatomische Untersuchungen an alkoholdeliranten. Monatsschrift f. Psychiatr. u. Neurol. 5, 265 (1899)
- Bonhoeffer, K.: Die akuten Geisteskrankheiten der Gewohnheitstrinker. Eine klinische Studie. 226 pp. Jena: G. Fischer (1901)
- Campbell, A. C.P.; J.H. Biggart: Wernicke's Encephalopathy (Polioencephalitis haemorrhagica superior) Its Alcoholic and Non-Alcoholic Incidence. J. Path. Bact. 48, 245 (1939)

- Campbell, A.C.P.; W.R. Russel: Wernicke's Encephalopathy: The Clinical Features And Their Probable Relationship To Vitamine B Deficiency. Quart. J. Med. 10, (1941) 41
- Collins, G.H. Glial Cell Changes In The Brain Stem Of Thiamine - Deficiency Rats. Am. J. Path. 50, 791 (1967)
- Collins, G.H.; M. Victor; R.D. Adams: A Neuropathological Study Of Wernicke's Disease And Korsakoff-Psychosis. J. Neuropath. Exp. Neurol. 20, 289 (1961)
- Collins, R.; J.B. Kirkpatrick; D.B. McDougal: Some Regional Pathologic And Metabolic Consequences In Mouse Brain Of Pyridoxamine Induced Thiamine Deficiency. J. Neuropath. Exp. Neurol. 29, 57 (1970)
- Colmant, H.J.: Encephalopathien bei chronischem Alkoholismus, Stuttgart: F. Enke 1965
- Cravioto, H.: Diskussionsmitteilung zu: Collins, G.H. et al.: A Neuropathological Study Of Wernicke's Disease And Korsakoff-Psychosis. J. Neuropath. Exp. Neurol. 20, 269 (1961)
- Cravioto, H.; J. Korein; J. Silberman: Wernicke's Encephalopathy, Arch. Neurol. (Chic.) 4, 510 (1961)
- Dreyfus, P.M.: The Quantitative Histochemical Distribution Of Thiamine In Normal Rat Brain, J. Neurochem. 4, 183 (1959)
- Dreyfus, P.M.: The Quantitative Histochemical Distribution Of Thiamine In Deficient Rat Brain, J. Neurochem. 8, 139 (1961)
- Dreyfus, P.M.: The Regional Distribution Of Transketolase In The Normal And Thiamine Deficient Nervous System. J. Neuropath. Exp. Neurol. 24, 119 (1965)
- Dreyfus, P.M.; G. Hauser: The Effect Of Thiamine Deficiency On The Pyruvate Decarboxylase System Of The Central Nervous System. Biochim. Biophys. Acta 104, 78 (1965)
- Dreyfus, P.M.; M. Victor: Effects Of The Thiamine Deficiency On The Central Nervous System. Amer. J. Clin. Nutr. 9, 414 (1961)

- Eichenbaum, J.W.; J.R. Cooper: Restoration By Thiamine Of The Action Potential In Ultraviolet Irradiated Nerves. *Brain Res.* 32, 258 (1971)
- Gamper, Ed.: Zur Frage der Polioencephalitis hinsichtlich der chronischen Alkoholiker. Anatomische Befunde beim alkoholischen Korsakow und ihre Beziehungen zum klinischen Bild. *Dtsch. Z. Nervenheilkde.* 102, 122 (1928)
- Girard, P.F.; A. Garde; M. Devic: Considérations terminologiques, étiologiques, anatomiques et cliniques concernant l'encephalopathie de Gayet-Wernicke. Ses Rapports avec le syndrome de Marchiafava - Bignami et la Psychose de Korsakow. *Rev. Neurol.* 94, 493 (1956)
- Grunnet, M.L.: Changing Incidence, Distribution And Histopathology Of Wernicke's Polioencephalopathy. *Neurol. (Minneap.)* 19, 1135 (1969)
- Gudden, H.: Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntnis der multiplen Alkoholneurits nebst Bemerkungen über die Regenerationsvorgänge im peripheren Nervensystem *Arch. Psychiat.* 28, 643 (1896)
- Gullotta, F.: Zur Lokalisation der Wernicke Encephalopathie im Kindes- und Erwachsenenalter. *Arch. Psychiat.* 211, 88 (1968)
- Gullotta, F.; G. Spigolon; G.B. Cavazzuti; U. Gobbi: Wernicke's Encephalopathy In A Child With Congenital Cardiomegaly-2nd Morphological Aspects And Pathogenetic Considerations. *Pathologica* 66, 29 (1974)
- Hager, H.: Allgemeine morphologische Pathologie des Nervengewebes, *In*: Handbuch der Allgemeinen Pathologie Bd. III/3 Die Organe II Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1968
- Hager, H.: Pathologie der Makro- und Mikroglia im elektronenmikroskopischen Bild. *Acta Neuropath. Suppl.* IV, 86 (1968)
- Heinrich, C.P.; D. Hornig; O. Wiss: Autoradiographic Studies On Thiamine Distribution In Normal And Thiamine Deficient Rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 43, 174 (1973)

- Heinrich, C.P.; H. Stadler; H. Weiser:
The Effect Of Thiamine Deficiency
On The Acetylcoenzym A And Acetyl-
cholin Levels In The Rat Brain. J.
Neurochem. 21, 1273 (1973)
- Itokawa, Y.; J.R. Cooper: Ion Movements
And Thiamine In Nervous Tissue-I.
Intact Nerve Preparations. Biochem.
Pharmacol. 19, 985 (1970)
- Itokawa, Y.; J.R. Cooper: Ion Movements
And Thiamine- II. The Release Of The
Release Of The Vitamine From Membrane
Fragments. Biochim. Biophys. Acta
196, 274 (1970a)
- Itokawa, Y.; R.A. Schulz; J.R. Cooper:
Thiamine In Nerve Membranes, Biochim.
Biophys. Acta 266, 293 (1972)
- Jellinger, K.; F. Seitelberger: Subacute
Necrotizing Encephalomyelopathy. Er-
geb. Inn. Med. Kinderheilkde. 29, 200
(1970)
- Kant, F.: Die Pseudoencephalitis Wernicke
der Alkoholiker (Polioencephalitis
hämorrhagica superior acuta) Arch.
Psychiat. Nervenkr. 98, 702 (1933)
- Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Bioche-
mie, Stuttgart: G. Thieme 1967
- Klatzo, I.: Presidential Address. Neuro-
path. Aspects Of Brain Edema. J.
Neuropath. Exp. Neurol. 26, 1 (1967)
- Koeppen, A.H.; J.C. Daniels; K.D. Barron:
Subnormal Body Temperature in Wer-
nicke's Encephalopathy. Arch. Neu-
rol. 21, 493 (1969)
- Korsakoff, S.S.: Eine psychische Störung,
combinirt mit multipler Neuritis.
Allgem. Z. Psychiatr. 46, 475 (1890)
- Korsakoff, S.S.: Über Erinnerungstörun-
gen (Pseudoreminiscenzen) bei poli-
neuritischer Psychose. Allgem. Z.
Psychiatr. 47, 390 (1891)
- Leigh, D.: Subacute Necrotizing Encephalo-
myelopathy In An Infant. J. Neurol.
Neurosurg. Psychiatr. 14, 216 (1951)
- Manz, H.J.; D.M. Robertson: Vascular Per-
meability To Horseradish Peroxidase
In Brain Stem Lesions Of Thiamine
Deficient Rats. Amer. J. Path. 66,
565 (1972)
- Martin, J.J.: Clinical And Pathological
Description Of Gayet-Wernicke En-
cephalopathy And The Adult Form Of
Leigh's Encephalopathy. Acta Neurol.
Belg. 72, 347 (1972)

- Mehraein, P.; E. Rothemund: Beispiele klinisch relevanter Wirkstoffmangel-syndrome des ZNS. Z.B. Thiaminmangel, in: Georg W. Kreutzberg, "Aspekte der Zellbiologie und Zellpathologie des Neurons." Lugano, München, Milano: Aesopus 1975
- Neubürger, K.T.: Über Hirnveränderungen nach Alkoholmißbrauch, Z. Neur. 135, 184 (1931)
- Neubürger, K.T.: Wernickesche Krankheit bei chronischer Gastritis. Z. Neurol. 160, 208 (1938)
- Ohkuma, T.: Zur pathologischen Anatomie des chronischen Alkoholismus. Z. Neurol. Psychiatr. 126, 94 (1930)
- Olszewski, J.; Baxter, D.: Cytoarchitecture Of The Human Brain Stem. Basel, New York: S. Karger, 1954
- Pena, D.E.; R. Felter: Ultrastructural Changes Of The Lateral Vestibular Nucleus In Acute Experimental Thiamine Deficiency. J. Neurol. 204 (4) 263 (1973)
- Pentschew, A.: Intoxikationen, Äthylalkoholvergiftungen in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Hrsg. F. Henke, O. Lubarsch, R. Rössle, Bd. 13/II B; Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958
- Philip, G.; J.F. Smith: Hypothermia And Wernicke's Encephalopathy. J. Path. 110, pui (1973)
- Pincus, I.H.; K. Wells: Regional Distribution Of Thiamine-Dependent Enzymes In Normal And Thiamine Deficient Brain. Exp. Neurol. 37, 495 (1972)
- Prados, M.; R.L. Swank: Vascular And Interstitial Cell Changes In Thiamine Deficient Animals. Arch. Neurol. Psychiatr. (Chic.) 47, 626 (1942)
- Riggs, H.E.; R.S. Boles: Wernicke's Disease: A Clinical And Pathological Study Of 42 Cases. Quart. J. Stud. Alcohol. 5, 369 (1944 - 1945)
- Robertson, D.M.; S.M. Wasan; D.B. Skinner: Ultrastructural Features Of Early Brain Stem Lesions Of Thiamine Deficient Rats. Am. J. Path. 52, 1081 (1968)
- McCandless, D.W.; S. Schenker: Encephalopathy Of Thiamine Deficiency. Studies Of Intracerebral Mechanism. J. Chim. Invest. 47, 2268 (1968)

- Robertson, D.M.; H.J. Manz: Effect Of Thiamine Deficiency On The Competence Of Blood-Brain-Barrier To Albumin Labeld With Fluorescent Dyes. *Am J. Path.* 53, 393 (1971)
- Schiffter, R.: Die klinische Phänomenologie der supra- und internukleären Augenmuskellähmungen. *Akt. Neurol.* 1, 69 (1974)
- Seidler, D.; G. Trautwein: Encephalopathie bei Thiaminmangel des Nerzes. *Acta neuropath.* (Berlin) 19, 155 (1971)
- Spatz: Über den mikroskopisch-anatomischen Befund bei P. Wernicke. *Allgem. Z. Psychiatr.* 91, 247 (1929)
- Tellez, I.; R.D. Terry: Fine Structure Of Early Changes In The Vestibular Nuclei Of The Thiamine Deficient Rat. *Am. J. Path.* 52, 777 (1966)
- Ule, G.: Pathologisch-anatomische Befunde bei Korsakoff-Psychosen und ihre Bedeutung für die Lokalisationslehre in der Psychiatrie. *Ärztliche W.schr.* 13, 6 (1958)
- Ule, G.: Zur Ultrastruktur der Astroglia und des Status spongiosus 12. Jahrestagung Dtsch. Neuropathologen und Neuroanatomen 1966. *Acta Neuropath.* (Berl.) Suppl. 1V, 96 (1966)
- Ule, G.; Kolkmann, F.W.; P. Brambrink: Experimentelle elektronenmikroskopische Untersuchungen zur formalen Pathogenese der Wernicke Encephalopathie. *Klin.W.schr.* 45, 886 (1967)
- Ule, G.; F.W. Kolkmann: Experimentelle Untersuchungen zur Wernicke Encephalopathie. *Acta Neuropath.* 11, 361 (1968)
- Victor, M.; R.D. Adams: On The Etiology Of The Alcoholic Neurologic Diseases With Special Reference To The Role Of Nutrition. *Am.J. Clin.Nutr.* 9, 379 (1961)
- Victor, M.; R.D. Adams; G.H. Collins: The Wernicke-Korsakoff-Syndrom: A Clinical And Pathological Study Of 245 Patients, 82 with Post-Mortem Examinations. *Contemp. Neurol. Ser.* 7 (1971)

Warwick, R.; P.L. Williams: Gray's Anatomy. 35. Edition London: Longman 1973

Wegener, K.; F.W. Kolkman; H. Rein:
Autohistoradiographische Untersuchungen zur Frage der Bluthirnschrankenfunktion bei experimentell ausgelösten spongiösen Encephalopathien.
Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat.
345, 352 (1968)

Wernicke, C.: Lehrbuch der Gehirnkrankheiten Bd. 2, Kassel, Berlin: Th. Fischer 1881

Lebenslauf

Am 22.7.45 in Lübeck-Travemünde geboren.
Schulbesuch von 1952 bis 1965 in Varel/Oldbg.
Reifeprüfung am mathematisch-naturwissen-
schaftlichen Zweig des Gymnasiums. Von 1965
bis 1967 Wehrdienst. Sommersemester 1967
Beginn des Medizinstudiums an der Freien
Universität Berlin. Sommersemester 1970 Stu-
dium in Heidelberg mit Schwerpunkten Psycho-
somatik, Psychiatrie und Neurologie. Winter-
semester 1970/71 Beginn des Soziologiestu-
diums. Sommersemester 1973 Medizinisches
Staatsexamen an der Freien Universität
Berlin. Pflichtzeit als Medizinalassistent
4 Monate am Landesinstitut für Arbeits-
medizin, 4 Monate auf der Chirurgischen Ab-
teilung des Städt. Krankenhauses Wilmersdorf,
1 Monat auf der hämatologischen Abteilung
des Klinikum Charlottenburg, 4 Monate an der
Abteilung für Innere Medizin des Klinikum
Steglitz. Weiterarbeit als Medizinalassistent
3 ½ Monate am Institut für Neuropathologie
des Klinikum Steglitz. Dort Beginn der Disser-
tation. 3 ½ Monate an der Neurologischen Kli-
nik des Klinikum Charlottenburg. Seit Oktober
1975 wissenschaftlicher Assistent am Anatomischen
Institut der Freien Universität in der Arbeits-
gruppe für Neuroanatomie.

